



**MECANISMOS DE EVASIÓN INMUNE DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA  
HUMANA**

**SANTIAGO ANDRÉS ANDRADE CAUSIL  
IVÁN JOSÉ MAESTRE ATENCIO  
ISABELA MEJÍA ACUÑA**

**UNIVERSIDAD DEL NORTE  
DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD  
2021**



**UNIVERSIDAD DEL NORTE  
DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA**

**MECANISMOS DE EVASIÓN INMUNE DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA  
HUMANA**

**Autores**

Santiago Andrés Andrade Causil

Iván José Maestre Atencio

Isabela Mejía Acuña

**Monografía presentada como requisito para optar al título de Médico(a)**

**Asesor de contenido y metodológico**

Guillermo José Cervantes Acosta, QF, MSc, PhD

**Barranquilla, Colombia**

**2021**

## ACEPTACIÓN

Nota de aceptación

---

---

---

---

---

---

Firma del jurado

Barranquilla, 17 de mayo de 2021

## **TABLA DE CONTENIDO**

	<b>pág.</b>
<b>GLOSARIO</b>	6
<b>RESUMEN</b>	8
<b>INTRODUCCIÓN</b>	10
<b>CAPÍTULO I. GENERALIDADES SOBRE EL VIH</b>	11
1.1. Contexto	11
1.2. Biología del VIH	11
1.3. Transmisión del VIH	14
1.4. Inmunología de la infección por VIH	15
<b>CAPÍTULO II. AFECCIÓN DE LAS CÉLULAS INMUNES</b>	21
2.1. Destrucción de linfocitos T CD4+	21
2.2. Sabotaje de la presentación antigénica	22
<b>CAPÍTULO III. ANTAGONISMO DE MOLÉCULAS ANTIVIRALES</b>	24
3.1. Anticuerpos neutralizantes	24
3.2. Moléculas de la respuesta inmune innata	28
3.3. Moléculas de la respuesta inmune intrínseca	30
<b>CAPÍTULO IV. SELECCIÓN DE MUTACIONES DE ESCAPE</b>	34
4.1. Mutaciones en epítopes reconocidos por los linfocitos T CD8+	34

4.2. Otras vías de escape	36
<b>CAPÍTULO V. PERSISTENCIA DE LA REPLICACIÓN VIRAL</b>	38
<b>CONCLUSIONES</b>	39
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	40

## GLOSARIO

**ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES:** anticuerpos que reducen o suprimen algunas actividades biológicas de un antígeno soluble o agente infeccioso, generalmente un virus.

**CÉLULAS DENDRÍTICAS:** grupo heterogéneo de células inmunes distribuidas por el sistema linfático, la piel, el epitelio intestinal, respiratorio y del aparato reproductivo que atrapan, procesan y presentan antígenos a las células de la respuesta inmune adaptativa.

**COMPLEMENTO:** sistema funcional de proteínas plasmáticas que interactúan entre sí para formar una cascada enzimática por la cual se amplifica la inmunidad humoral y se facilita la fagocitosis, la lisis de células extrañas o apoptóticas y la eliminación de inmunocomplejos.

**EVASIÓN INMUNE:** métodos utilizados por los organismos patógenos para evadir el sistema inmunológico de un hospedero.

**INFECCIÓN OPORTUNISTA:** infección que ocurre con más frecuencia o es más grave en personas con debilidad del sistema inmunitario en comparación con quienes tienen un sistema inmunitario sano.

**INMUNODEFICIENCIA:** estado patológico del organismo, caracterizado por la disminución funcional de los linfocitos B y T, de los productos de su biosíntesis o de alguna de sus actividades específicas. Las inmunodeficiencias pueden ser primarias (de origen génico primario) o secundarias (adquiridas).

**LINFOCITOS B:** células linfoides relacionadas con el componente de inmunidad humoral del sistema inmune adaptativo. También actúan como células presentadoras de antígenos profesionales y producen citoquinas.

**LINFOCITOS NK:** linfocitos que proveen una defensa inmunitaria innata frente a células infectadas por virus, algunas células tumorales y células alogénicas.

**LINFOCITOS T:** linfocitos responsables de la inmunidad celular. Se han identificado dos tipos: linfocitos T citotóxicos (CD8+) y colaboradores (CD4+).

**MACRÓFAGOS:** células de estirpe monocítica que tienen la capacidad de fagocitar partículas grandes y que se encargan de destruir los antígenos (y las células que los transportan) y de presentarlos a los linfocitos T.

**SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA):** defecto adquirido de la inmunidad celular asociado con la infección por el VIH, un conteo de linfocitos T CD4+ inferior a 200 células/microlitro o menos de 14% del total de linfocitos junto a un aumento en la susceptibilidad a infecciones oportunistas y enfermedades malignas.

**TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TAR):** pauta farmacológica para pacientes con infecciones por Retrovirus. La TAR de Gran Actividad (TARGA) implica la administración de tres o más agentes antirretrovirales –incluyendo un inhibidor de la proteasa– y suprime radicalmente la replicación del VIH.

**VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana. Término histórico y no taxonómico referido a cualquiera de las dos especies de Retrovirus VIH-1 y VIH-2.

**VIH-1:** especie típica de Lentivirus y agente etiológico del sida. Se caracteriza por su efecto citopático y afinidad por el linfocito T CD4+.

**VIH-2:** lentivirus relacionado con el VIH-1 pero con diferentes componentes antigénicos y composición de ácidos nucleicos. Infecta solo a linfocitos T CD4+.



## **RESUMEN**

En individuos infectados por el VIH ha sido observada una respuesta inmune específica tanto humoral como celular dirigida contra una gran variedad de proteínas virales. Sin embargo, esta respuesta no confiere una apropiada protección, debido en parte a que las células T CD4+ requeridas para promover una inmunidad protectora son inactivadas o destruidas por el virus. Adicionalmente, el VIH ha desarrollado infinidad de mecanismos que le permiten evadir la acción del sistema inmune y constituyen el principal reto para el desarrollo de una vacuna universalmente efectiva.

La presente es una revisión de la literatura existente respecto a los mecanismos empleados por el VIH para evadir el sistema inmunológico de su hospedero, el ser humano. Se tuvieron en cuenta artículos originales referenciados en la base de datos PubMed, así como sitios web, documentos académicos y generales no indexados que describiesen mecanismos empleados por el VIH para evadir la respuesta inmunológica del hospedero, agrupados en cuatro grandes categorías: afección de las células inmunes, antagonismo de moléculas antivirales, selección de mutaciones de escape y persistencia de la replicación viral.

Se pretende contextualizar estos hallazgos en el marco de la proposición de nuevas dianas terapéuticas contra la infección por VIH, en vista de las crecientes tasas de resistencia por parte del VIH frente a los fármacos antirretrovirales actualmente disponibles.

## INTRODUCCIÓN

Los últimos cuarenta años se han caracterizado por la consecución de avances significativos en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por VIH. Actualmente existen múltiples fármacos antirretrovirales, con mecanismos de acción dirigidos hacia virtualmente cada etapa del ciclo vital del VIH (1). La terapia antirretroviral suprime eficazmente la replicación viral, previniendo la transmisión tanto horizontal como vertical del virus (2, 3); igualmente, evita la progresión a SIDA, permitiendo a las personas que conviven con el VIH tener una esperanza de vida similar a la de la población general (4). No obstante, aún no se dispone de tratamientos curativos ni de una vacuna.

Por un lado, la persistencia de reservorios virales latentes en linfocitos T CD4+ en reposo, inaccesibles para los antirretrovirales y para el sistema inmune, impide la erradicación del virus por medios farmacológicos (5, 6). Por otra parte, el VIH presenta una marcada variabilidad antigénica, producto de su capacidad intrínseca para mutar rápidamente, que imposibilita el desarrollo de una inmunidad protectora contra el VIH y, por ende, el diseño de una vacuna universalmente efectiva (7, 8).

La evidencia en torno a la biología del VIH constata la existencia de contramedidas desplegadas por el virus frente a numerosos componentes de la inmunidad innata y adaptativa, por las cuales asegura su persistencia en el organismo y causa enfermedad y que por lo tanto se hace importante resaltar. En respuesta a esta necesidad, se propone la siguiente revisión. Para su elaboración, se recopilaron y analizaron los avances en la comprensión de la interacción VIH-sistema inmune, con énfasis en las estrategias empleadas por el VIH para sabotear la respuesta inmune o escapar a ella. Conocer estos mecanismos es crucial para comprender la fisiopatología de la infección por VIH e identificar nuevas dianas celulares y moleculares que guíen la elaboración de una cura o de una vacuna.

# **CAPÍTULO I**

## **GENERALIDADES SOBRE EL VIH**

### **1.1 Contexto**

El VIH es un retrovirus humano, no transformante, que produce un amplio espectro clínico que abarca desde la replicación viral activa asintomática hasta el sida, un defecto progresivo de la inmunidad celular que conlleva un aumento en la susceptibilidad a infecciones oportunistas y neoplasias. Habida cuenta de los avances en prevención, diagnóstico y tratamiento obtenidos a lo largo de cuatro décadas, se ha logrado reducir el número de nuevas infecciones, así como la mortalidad por VIH; no obstante, el VIH continúa siendo un importante problema de salud pública: a finales de 2019, cerca de 38 millones de personas vivían con el VIH, y se habían producido casi 33 millones de fallecimientos por causas relacionadas con este virus (9).

Una mejor comprensión de las estrategias por las que el VIH escapa a la respuesta inmune y produce disfunción del sistema inmunológico es fundamental para la generación de nuevos manejos terapéuticos y preventivos que contribuyan a poner fin a la pandemia de VIH como amenaza para la salud pública. Sin embargo, antes de adentrarnos en los aspectos más específicos de la interacción VIH-sistema inmunológico, es pertinente considerar unas nociones básicas sobre la biología e inmunología del VIH.

### **1.2 Biología del VIH**

**1.2.1 Estructura del VIH:** el VIH se presenta como viriones esféricos de entre 90 y 130 nm de diámetro (10). De la superficie al interior, consta de una envoltura lipídica, derivada de la membrana de la célula infectada que contiene, además de varias proteínas del hospedero, heterodímeros de las glicoproteínas virales gp120 (de superficie) y gp41 (transmembranal) (11); una matriz esférica,

compuesta por alrededor de 2000 copias de la proteína de la matriz p17 (12); y un núcleo electrodensó cónico, compuesto por 1000-1500 copias de la proteína de la cápside p24, que contiene una ribonucleoproteína constituida por el genoma viral, la proteína de la nucleocápside p7/p9, las proteínas no estructurales y algunas de las proteínas accesorias (13).

**1.2.2 Genoma del VIH:** el VIH posee un genoma diploide de ARN monocatenario que se replica mediante transcripción reversa, es decir, empleando un intermediario de ADN sintetizado por la enzima transcriptasa inversa (ADN polimerasa dependiente de ARN) codificada viralmente. Este genoma, de 9749 nucleótidos, contiene nueve genes: tres estándar (*gag*, *pol* y *env*), cuatro accesorios (*vif*, *nef*, *vpr* y *vpu*) y dos denominados reguladores (*tat* y *rev*) (14).

**1.2.3 Proteínas del VIH:** los genes *gag*, *pol* y *env* codifican las poliproteínas de las que derivan, respectivamente, las proteínas del núcleo (proteína de la cápside p24, proteína de la nucleocápside p7/p9 y proteína de la matriz p17), las enzimas (proteasa, transcriptasa inversa e integrasa) y las glicoproteínas de la envoltura (gp120 y gp41) (11). Los genes accesorios (*vif*, *nef*, *vpr* y *vpu*) y los reguladores (*tat* y *rev*) codifican las proteínas del mismo nombre; se trata de proteínas no estructurales implicadas en las distintas etapas de la replicación viral (14).

#### **1.2.4 Ciclo vital del VIH**

- 1. Entrada:** el VIH-1 tiene como blanco a los linfocitos T CD4+ y a las células CD4+ de estirpe monocítica. El virus utiliza como mecanismo de entrada a un tipo de receptores específicos. La molécula CD4 está relacionada directamente con un cambio estructural tanto en las células como a nivel viral, cambios en las glicoproteínas de superficie, para la posterior fusión de la membrana viral y celular, luego ingresa el genoma viral a las células, en donde además, también participan los correceptores CCR5 presentes en macrófagos y CXCR4 presente en linfocitos T (19).

- 2. Transcripción inversa:** seguido a la fusión y posterior liberación del genoma y las enzimas virales contenidas en la cápside al citosol, el virus, por medio de la enzima transcriptasa inversa, cataliza una reacción a partir del ARN de cadena simple (ssARN) para formar híbridos de ARN-ADN. La cadena de ARN viral es entonces degradada secuencialmente por la actividad de ribonucleasa H, lo que permite la síntesis de la segunda cadena de ADN por parte de la misma actividad de transcriptasa inversa para producir ADN de doble cadena (dsADN).
- 3. Integración:** siguiendo a la síntesis del ADN de doble cadena viral, éste es transportado al núcleo celular por un complejo de proteínas llamado complejo de pre integración, del cual forma parte la integrasa viral y otras enzimas virales y celulares. Una vez allí es incorporado por la integrasa dentro del ADN celular. Este material de ADN incorporado denominado provirus, puede permanecer inactivo durante mucho tiempo y va a permitir al virus sintetizar proteínas virales estructurales y no estructurales, cada vez que mediante una cascada de señalización la célula infectada inicie sus procesos de transcripción y traducción proteica.
- 4. Transcripción:** el ciclo de replicación asume un estado de restricción hasta cuando la célula infectada reciba una señal de activación a través del receptor de células T (TCR) y de citoquinas. Seguido a la activación celular, se inicia la expresión de los diferentes genes virales por parte de la enzima celular ARN polimerasa II. Los primeros genes en ser transcritos son los reguladores, seguidos de los estructurales y de estos que codifican por las funciones enzimáticas virales (20).

**5. Ensamblaje y salida de la célula:** durante la fase de ensamble, el ARN del VIH y las nuevas proteínas víricas producidas por el linfocito CD4, se expresan en la parte interna de la membrana y se ensamblan en un nuevo virión inmaduro, no infeccioso. Estos viriones abandonan la célula tomando la membrana plasmática para constituir su envoltura. Inmediatamente después, este VIH inmaduro recién formado activa una proteasa viral la cual desdobla las cadenas largas de poliproteínas para formar proteínas más pequeñas biológicamente activas, lo que le va a otorgar al virus la capacidad de poder infectar otras células; es decir, el virus pasa de ser un virus inmaduro a un virus maduro infeccioso.

### **1.3 Transmisión del VIH**

El VIH se puede transmitir principalmente en tres situaciones: Mediante relaciones sexuales penetrativas ya sea vaginal o anal con una persona infectada con VIH sin uso de dispositivos de barrera tales como el preservativo o condón, en donde además, aumenta el riesgo a infección si no se realiza la profilaxis adecuada tanto preexposición como postexposición (16). Otro grupo poblacional susceptible a la infección por VIH y por ende constituye otro mecanismo de transmisión son las personas que hacen uso de drogas psicoactivas, principalmente las inyectables, se ha descrito el acto de compartir jeringas por parte de este grupo poblacional constituye otra vía de transmisión y este se realiza mediante el contacto con la sangre o cualquier hemoderivado de la persona infectada con otra no infectada (17); Dentro de la vía de transmisión por jeringas también entran consideraciones especiales como el caso del personal trabajador de la salud, los cuales están en un alto riesgo de pincharse con una aguja contaminada por el virus, y en este caso en particular se debe seguir un protocolo estricto que otorga las pautas en estos casos de riesgo biológico (18). Por último, el VIH se puede transmitir en menor frecuencia verticalmente entre una gestante y su bebé durante el embarazo, el parto o la lactancia materna. Sin embargo este riesgo disminuye si se le ha realizado un

correcto seguimiento en sus controles prenatales para haberle realizado una detección precoz y tratado oportunamente contra la infección (18).

#### **1.4 Inmunología de la infección por VIH**

El curso natural de la infección por VIH puede tener variabilidad en los distintos pacientes que afecta, sin embargo con diversos estudios se ha podido establecer un patrón común de esta infección. Se plantean entonces las siguientes respuestas inmunitarias específicas del VIH en individuos infectados por el virus.

**1.4.1. La Respuesta Inmune Innata:** durante la fase inicial de la infección, el sistema inmunológico del huésped genera una respuesta innata que comprende mecanismos de defensa independientes del antígeno destinados a proteger contra patógenos invasores. Esta primera respuesta inmune es rápida y su activación está principalmente dada por los motivos estructurales de los patógenos invasores (21).

Dentro de los principales tipos de células que desempeñan funciones clave en la respuesta inmune innata se incluyen: macrófagos, células dendríticas (CD), neutrófilos, linfocitos NK (por sus iniciales en inglés, Natural Killer), mastocitos, eosinófilos y basófilos. Además, las citocinas y quimiocinas también desempeñan funciones importantes como mensajeros químicos que controlan otros componentes del sistema inmune (22).

La mayoría de las células efectoras innatas producen factores inflamatorios que funcionan como mensajeros químicos tales como IL-1, IL-6, IL-8, entre otros. Entre estas moléculas, se consideran a los interferones como el componente más importante del sistema inmune innato, con la función de bloquear la replicación de los virus de ARN mediante innumerables mecanismos y también mejorar la capacidad de las células presentadoras de antígenos para preparar el

sistema inmunológico adaptativo, promoviendo la eliminación viral y la memoria inmunológica (23).

La respuesta inmune innata opera a través de los pasos de reconocimiento del patógeno, transducción de señales y posterior expresión génica para producir las moléculas efectoras inmune innatas (22). Tras darse el primer paso en cuanto al reconocimiento de un agente patógeno como un objeto extraño y no propio al traspasar las barreras físicas como es el tejido epitelial de las mucosas, son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones (PRR), expresados en el citoplasma o en las membranas celulares. Los PRR se encargan de detectar e interactuar con los motivos estructuralmente conservados de proteínas y ácidos nucleicos exclusivos presentes en los patógenos, conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) (21,23). Dentro de este grupo los más estudiados son los receptores toll-like (TLR), presentes en la superficie celular o en compartimentos endoplásmicos; estos participan en el reconocimiento de PAMP microbianos. Por ejemplo, TLR2 y TLR4 responden a glicoproteínas virales específicas; TLR9, TLR3/7 y TLR8 están implicados en la detección de ácidos nucleicos virales, así como de la secuencia CpG no metilada en moléculas de ADN viral (24). Además de los TLR, los PAMP virales también son detectados por otros PRR, incluidos los receptores de tipo RIG (RLR), RIG-I, MDA5, receptores de lectina de tipo C (CLR); como lo son la proteína no integrina fijadora de la molécula de adhesión intercelular-3 específica de células dendríticas (DC-SIGN) y la langerina. Estas proteínas se expresan de forma diferencial en las subpoblaciones de células dendríticas y son importantes para la captura de los viriones del VIH, además de que son pobremente infectadas, probablemente debido a un alto nivel de expresión de factores de restricción como APOBEC3G/3F y TRIM-5 $\alpha$  (21,25).

La interacción de los ligandos virales con los receptores del huésped activa los eventos de señalización descendentes que, a su vez, activan factores de transcripción específicos que regulan la expresión de genes responsables del intercambio de inmunidad innata y adaptativa. Por ejemplo, cuando los LTR se



unen a los PAMP virales, conduce a la activación de NF- $\kappa$ B. La activación de NF- $\kappa$ B promueve la regulación de genes de citocinas inflamatorias y activa el factor regulador de interferón (IRF) (26,27). El IRF induce IFN de tipo I que funciona como agentes antiviral e inflamatorio. Además, el IFN también participa en la maduración de las DC y regula la función de los macrófagos, las células NK y las células T y B (28).

Sin embargo, la eficacia de la respuesta del huésped depende de una respuesta de reconocimiento rápida y específica a los patógenos invasores. Tras la infección inicial, el VIH-1 a diferencia de otros virus de ARN, al no inducir la expresión de IFN en sus principales células diana, los linfocitos T CD4+, no parece alertar directamente a las defensas innatas del hospedador sobre su presencia. Sin embargo, los individuos infectados por el VIH a menudo sufren no sólo de inmunodeficiencia caracterizada por la pérdida progresiva de células T CD4+, sino también de activación inmune generalizada, con niveles elevados de citocinas e inmunoglobulinas (29,30).

Durante la etapa crónica de la infección por VIH-1, la activación persistente de pDC da como resultado la producción de una cantidad explosiva de IFN- $\alpha$  que contribuye a la inflamación (31). La proteína del factor regulador negativo del VIH-1 (VIH-1 Nef) y la proteína viral R (Vpr) mejoran la activación y producción de citocinas proinflamatorias de las CD (30).

#### **1.4.2. Respuesta inmune adaptativa**

**1.4.2.1. Celular:** el VIH en los primeros meses tras la infección estimula una fuerte respuesta inmunitaria de los linfocitos T citotóxicos (CTL) de los pacientes infectados, a pesar de causar una inmunodeficiencia profunda (32).

Las células T CD8 + específicas del VIH-1 durante la infección primaria típicamente surgen como el primer signo de actividad inmunitaria adaptativa sistémica y juegan un papel importante en el control inmunológico parcial, en

respuesta a la replicación descontrolada del virus (31). Inicialmente, se dirigen a los epítomos virales Env y Nef (14). Sin embargo, las proteínas Nef, Tat y Vpu del VIH son capaces de disminuir la expresión de superficie de las moléculas del MHC-I necesarias para el reconocimiento de las células infectadas (30), alterando la calidad de la respuesta inmunitaria. Como resultado de esta regulación negativa de las moléculas MHC-I, las células infectadas son reconocidas, pero el control ejercido por parte de las células T CD8 + específicas del VIH es incompleto (33).

Aún no está claro qué funciones de los CTL son más importantes para controlar este virus ya que pueden producirse citocinas destinadas a afectar la replicación viral (32). Estas incluyen el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), que inhibe la replicación del VIH (41,42), y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), que puede regular al alza la replicación viral (34).

Adicionalmente, los patrones de respuesta inmunitaria celular de los linfocitos T CD4+, especialmente las células T CD4+ específicas activadas del VIH desempeñan un papel muy importante en la inducción y el mantenimiento de la respuesta eficaz por parte de los linfocitos T CD8+, llegando a ser las principales dianas en la infección por VIH-1 durante cualquier etapa de la infección (35). Esto puede evidenciarse en la ausencia de respuesta proliferativa o una respuesta proliferativa muy baja de los linfocitos T CD4+ específicos para el VIH en la inmensa mayoría de los pacientes no tratados. Esta población celular, también conocida como células T colaboradoras, son importantes para preparar respuestas inmunes de las células T CD8+ contra agentes patógenos mutantes que han evadido respuestas previas (36), para mantener su función de memoria y participan en la maduración y regulación de la función de las células T CD8+ (37). Todos estos mecanismos se abordarán con más profundidad más adelante.

**1.4.2.2. Humoral:** el virus establece con rapidez una infección persistente y evita la respuesta de anticuerpos del huésped. Aunque las respuestas de anticuerpos capaces de unirse a múltiples proteínas codificadas por el VIH o anticuerpos

ampliamente neutralizantes (NAbs) suelen tardar en detectar de varias semanas a varios meses después de la seroconversión y su capacidad de eliminar el virus es insuficiente o inadecuada (38), la respuesta contra la glicoproteína de superficie (Env) es la primera y la más importante en relación con las funciones efectoras contra los viriones o las células infectadas (39). Dicho lo anterior, la proteína Env supone entonces un desafío para la elaboración de respuestas inmunes humorales que resulten eficientes y efectivas contra diferentes aislados de VIH.

Las funciones de los anticuerpos que no se encuentran directamente relacionadas con su capacidad para neutralizar el VIH-1 pueden desempeñar un papel fundamental en la prevención de la infección. De hecho, la región constante del anticuerpo (Fc) es capaz de reclutar una serie de funciones efectoras adicionales, incluida la deposición del sistema del complemento, la estimulación de la secreción de citocinas y quimiocinas, la activación de la fagocitosis, la inmunorregulación y el reclutamiento de la actividad citolítica (40).

**1.4.3. Control del virus por el hospedero:** los estudios de cohortes de pacientes infectados por el VIH con características bien definidas, incluidos los no progresores a largo plazo/controladores de élite (NPLP/CE) y los que inician el TAR al comienzo de la infección, han aportado importantes datos sobre la inmunopatogenia del VIH (41).

Se ha intentado establecer una asociación entre varias variantes alélicas en genes que codifican los correceptores del VIH-1 y sus ligandos, como CCR2 y CCR5, determinadas citocinas como IL10, cofactores y proteína inducida por interferón que podrían estimular respuestas inmunitarias más efectivas. Entre estos factores del huésped, el complejo HLA de clase I de histocompatibilidad principal humana tiene la influencia más fuerte en la progresión del VIH-1. Por tanto, los alelos HLA-B \* 57 y HLA-B \* 27 están fuertemente asociados con la progresión retardada de la enfermedad por VIH, mientras que HLA-B \* 35 está asociado con la progresión acelerada al SIDA (42).

Es por ello que la respuesta inmune celular específica del VIH de estos pacientes, probablemente contengan más pistas importantes sobre la restricción inmunitaria de la replicación del VIH. Un estudio adicional puede proporcionar información importante sobre los mecanismos críticos mediante los cuales el VIH elude la respuesta inmune celular de los pacientes con enfermedad progresiva, lo que puede proporcionar mecanismos que podrían aprovecharse en la elaboración de vacunas o terapias que resulten en un control efectivo de la replicación del virus.

**1.4.4. Factores genéticos del hospedero que modifican la respuesta frente a la infección:** se han realizado distintos estudios de asociación del genoma para determinar variaciones que estén involucradas en el control, la susceptibilidad de los individuos a la infección por VIH-1, así como a las diferencias en cuanto a la progresión de la enfermedad una vez que este se encuentre infectado (43).

Se demostró que la proteína del receptor de quimiocinas 5 (CKR5) sirve como receptor secundario en los linfocitos T CD4+ para ciertas cepas del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). El gen estructural CKR5 fue ubicado en el cromosoma humano 3p21 con una delección del alelo de 32 pares de bases (CKR5 $\Delta$ 32), estos datos explican cómo los individuos homocigotos para una delección en CKR5 en comparación con quienes son homocigóticos para el tipo de alelo genéticamente intacto parecen tener un riesgo muy reducido de infección por VIH-1, así como en la tasa de menor progresión en el caso de contraer la enfermedad. La identificación de CKR5 como una molécula crítica para la infección por VIH-1 sugiere terapias antivirales alternativas, se consideran formas nativas o alteradas de los ligandos de CKR5 (RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-113) podrían potencialmente bloquear o retrasar la infección (44-46).

## **CAPÍTULO II**

### **AFECCIÓN DE LAS CÉLULAS INMUNES**

#### **2.1. Destrucción de linfocitos T CD4+**

El evento central en la fisiopatología de la enfermedad causada por VIH es el declive progresivo, tanto cuantitativo como cualitativo, de los linfocitos T colaboradores. Los linfocitos T colaboradores son una subpoblación de linfocitos T encargados de activar a los linfocitos B y fagocitos del hospedero, y se caracterizan fenotípicamente por expresar en su superficie la molécula CD4 (linfocitos T CD4+); empleando a CD4 como receptor, el VIH se fusiona y penetra en los linfocitos T CD4+ (47).

Posterior a la fusión y entrada del virus, el genoma ARN viral dirige la síntesis del ADN proviral, el cual es integrado en el genoma del hospedero. Tras un periodo de latencia que puede durar meses o años, la activación de los linfocitos T CD4+ por antígenos o citoquinas induce factores de transcripción que activan la transcripción del ADN proviral (11). Así se forman nuevos viriones, cuya gemación y liberación produce la muerte celular por citólisis (1).

Otros mecanismos por los que la población de linfocitos T CD4+ se ve mermada en la infección por VIH incluyen la formación de sincitios entre células infectadas y no infectadas –mediada por la gp120 de las primeras y la CD4 de las segundas–, permitiendo la transmisión célula-célula del virus (48–52); la inducción de múltiples vías apoptóticas por Tat, Vpr y las proteínas de la envoltura (53–56); la infección no abortiva, por la que el VIH activa la vía del inflammasoma y conduce a la piroptosis (57) y el descenso en la producción de nuevos linfocitos T CD4+, que puede obedecer a alteraciones en el microentorno del timo, así como a la infección de las células progenitoras tímicas (58).

## **2.2. Sabotaje de la presentación antigénica**

El sabotaje de la presentación antigénica está mediado por proteínas accesorias del VIH-1 tales como la proteína Nef, Vpu y Tat. A continuación se explican los mecanismos por los cuales se lleva a cabo esta evasión del sistema inmune para favorecer la infección viral.

**2.2.1. Nef y Vpu disminuyen la expresión de las moléculas CD4 y MHC-I:** Nef es una proteína multifuncional implicada en varios procesos del ciclo vital del VIH. Inicialmente se encarga de facilitar la entrada viral a las células mediante una fusión con la membrana de la célula blanco. Un rol bien caracterizado de Nef es la regulación negativa del receptor principal del VIH, la molécula CD4, y las moléculas del MHC-I (59).

La modulación negativa por parte de Nef ocurre gracias a la unión de esta proteína a la molécula CD4 induciendo así una endocitosis que puede ser explicada por un mecanismo que implica un rompimiento del complejo CD4-p56 a nivel de la superficie celular que va a permitir la internalización de CD4 para su degradación por la vía lisosomal (60). Los mecanismos de regulación negativa de moléculas MHC-I involucran, de una parte, la unión de Nef a moléculas del MHC-I recién sintetizadas ocasionando así una interrupción en su tráfico hacia la membrana celular y posterior actividad de la adaptina AP-1 y la familia del complejo proteico  $\beta$ -COP, quienes dirigirán al MHC-I atrapado en la región trans-Golgi a una degradación por acción lisosomal (61). El segundo mecanismo de degradación de MHC-I consiste en la unión de Nef a moléculas MHC-I expresadas en la superficie de la membrana plasmática y su posterior internalización y conducción a lisosomas para su degradación; así mismo, Nef tiene la capacidad de regular negativamente la expresión de las moléculas CD1a, CD1d, CD3, CD28, CD74, CD80, CD86 (61).

Así como la proteína Nef, el papel de la proteína Vpu consiste en la disminución de la expresión de CD4 en la superficie celular. Esta proteína regula la expresión

de CD4 uniéndose no covalentemente, lo que permite una degradación del CD4 por parte de los proteosomas. Así mismo, Vpu disminuye la expresión de CMH-1 reteniendo a las cadenas recién sintetizadas en el retículo endoplasmático de las células infectadas (62, 63).

## CAPÍTULO III

### ANTAGONISMO DE MOLÉCULAS ANTIVIRALES

#### 3.1. Anticuerpos neutralizantes

Como parte de la respuesta inmune, los individuos infectados desarrollan rápidamente anticuerpos anti-VIH-1 en un periodo aproximado de una semana después de la exposición viral inicial, los cuales no tienen la capacidad para neutralizar el virus. En este periodo de aproximadamente 10 días (rango de 7 a 21 días) ocurre el inicio de la viremia plasmática detectable de la transmisión del virus y representa el final de la fase de eclipse de la infección por VIH. Para la detección de estos anticuerpos se utilizan técnicas como ELISA, donde las primeras respuestas de anticuerpos plasmáticos anti-Env IgG detectables después de la transmisión del VIH-1 son contra la proteína gp41 de la envoltura y ocurren en una mediana de 13 días después de la exposición viral (64). Los primeros anticuerpos neutralizantes se detectan dos o tres meses después, sin embargo, se encontró que estos anticuerpos son ineficaces contra las cepas virales heterólogas y se escapan rápidamente por mutación del virus autólogo (65, 66).

Los anticuerpos neutralizantes son un componente principal de una respuesta inmune efectiva para múltiples patógenos. Sin embargo, se ha descrito que el VIH-1 puede escapar de la acción neutralizante de dichos anticuerpos debido a mutaciones del gen Env (67). En 2003 se definió que dichas mutaciones implican principalmente cambios en la glicosilación ligada a N (N-linked glycosylation o N-Glycosylation) lo cual le otorgaba un patrón de escape dados por cambios en la densidad de la glicosilación de la envoltura del VIH-1. Se postuló entonces un mecanismo de escape de neutralización denominado "*escudo de glicanos*" mediante el cual cambios seleccionados en el empaquetamiento de glicanos previenen la unión de anticuerpos neutralizantes (Nab), pero no la unión del receptor. El respaldo directo para este modelo se obtuvo mediante sustitución



mutacional que muestra que las alteraciones en la glicosilación seleccionadas por Nab conferirían un escape tanto del anticuerpo autólogo como de los anticuerpos monoclonales específicos del epítipo (67).

Durante la última década, se ha aislado un número creciente de anticuerpos ampliamente neutralizantes (NAbs) de humanos infectados por el VIH. Estos anticuerpos se dirigen a regiones conservadas de la envoltura del VIH (Env) que son dianas de vacuna prometedoras. Además, muchos de los anticuerpos neutralizantes contra el VIH-1 demostraron ser efectivos en modelos animales y actualmente se evalúan en ensayos clínicos. Sin embargo, la capacidad evolutiva del VIH constituye el principal problema para tratar la infección y por lo tanto se genere resistencia viral (63).

Está descrito que la respuesta inmunitaria humoral sigue siendo responsable de controlar la infección por VIH. Por consiguiente, la unión con anticuerpos neutralizantes puede interrumpir la interacción entre el VIH y los receptores en la superficie celular susceptible, permitiendo la participación de la fagocitosis mediada por el receptor Fc. Hasta ahora, se han identificado varios anticuerpos monoclonales (mAb) ampliamente neutralizantes, como lo es el caso de b12 y VRC01 se unen al sitio de unión de CD4 en gp120, y 2G12 se une a la configuración de glucanos en el dominio externo de gp120. 23 2F5; Z13e1, 4E10 y 10E824 se unen en la región externa proximal de la membrana (MPER) en gp41, que es un sitio muy conservado en gp41, mientras que PG9 y PGT128 se unen a las regiones V3 de gp120 (68, 89).

En conclusión, el VIH suele utilizar dos estrategias para evadir los anticuerpos neutralizantes. Una es la mutación rápida, ya que se necesita tiempo para producir anticuerpos contra el VIH y la mutación rápida hace imposible que el sistema inmunológico produzca inmediatamente un anticuerpo correspondiente, lo que permite al VIH evadir con éxito la respuesta de anticuerpos. Por otro lado, la envoltura viral está muy glicosilada, en donde, aproximadamente el 50% de la masa de gp120 corresponde a dicha glicosilación, mientras que el resto de

superficie de la proteína Env del VIH-1 es carbohidrato. Esta modificación da como resultado el enmascaramiento de epítomos críticos. Además, una cantidad de anticuerpos neutralizantes están dirigidos a las regiones de Env que solo están expuestas transitoriamente en el momento de la entrada del virus, justo cuando la glicoproteína está lista para mediar la fusión entre las membranas viral y celular. Así, una vez más, el VIH ha configurado una táctica que evade con éxito factores que ponen en riesgo su replicación (69).

### **3.1.1 Evasión de Anticuerpos Anti gp120 mediada por CD169 en Células**

**Dendríticas:** CD169, también conocida como Siglec-1 o sialoadheasina, es una molécula de superficie en lipopolisacáridos de las células dendríticas mieloides y es la responsable de la captura de vesículas y virus que transportan gangliósidos que contienen sialilactosa en el prospecto exterior de su membrana (70). El tráfico del virus mediado por CD169 a las invaginaciones de la membrana en células dendríticas atenúa la eficacia de los anticuerpos anti gp120 ampliamente neutralizantes (71). El receptor CD169 / Siglec-1 permite capturar el VIH-1 en las células dendríticas mieloides en donde se une al gangliósido GM3, en la membrana de las partículas del virus. De este mismo modo, mientras ocurre esta unión de receptores e internalización, se forma una especie de cápsula en donde las partículas de VIH-1 capturadas por CD169 se protegen de la degradación en lo que se denomina «compartimentos que contienen virus CD169+» (VCC).

### **3.1.2. Evasión de anticuerpos neutralizantes mediada por la sinapsis**

**virológica de células T de macrófagos:** se considera que la infección por macrófagos es de vital importancia en la patogénesis y la persistencia del VIH-1. Los macrófagos derivados de monocitos (MDM) transmiten eficientemente una infección por VIH-1 de alta multiplicidad a Linfocitos T CD4+ a través de un receptor de glicoproteína Env de la envoltura viral y una sinapsis virológica dependiente de actina, facilitada por interacciones entre ICAM-1 y LFA-1 (72).

La transmisión mediada por sinapsis virológica por MDM da como resultado altos niveles de integración de células T con el VIH-1 y es más eficiente (de 20 a 250 veces) que la infección libre de células. Sin embargo, este modo de transmisión de célula a célula es susceptible a la actividad de anticuerpos del sitio de unión de CD4 (CD4bs) y anticuerpos monoclonales ampliamente neutralizantes específicos del epítipo de glucano o glucopéptido (bNMABs), pero muestra resistencia a los bNMABs que se dirigen a la región externa proximal a la membrana de la subunidad de Env, la gp41 (MPER) (72).

Está descrito que el VIH-1 puede propagarse directamente de los macrófagos a las células T CD4+ de una manera dependiente del contacto en donde se puede destacar que los macrófagos de larga vida infectados por el VIH-1 resisten los efectos citopáticos virales y protegen a los viriones competentes para la replicación en compartimentos que contienen virus (VCC) accesibles a la superficie (72). Esta transmisión viral permite la replicación y supervivencia evasora del virus frente a la respuesta de anticuerpos neutralizantes.

**3.1.3 Evasión de anticuerpos neutralizantes mediados por VRC01:** el VIH-1 es capaz de evadir la respuesta de anticuerpos autólogos mediante diversos mecanismos, tal y como se ha ido desarrollando, otra vía de escape ocurre gracias a que es capaz de generar mutaciones específicas de epítipo, alargando los bucles variables flexibles y cambiando los glucanos expresados en la envoltura viral.

La VRC01 es un tipo de inmunoglobulina humana capaz de neutralizar aproximadamente el 90% de las cepas virales genética y geográficamente diversas, y su epítipo en gp120 se ha definido mediante análisis estructural de cocristales y mutagénesis viral (73). Los sitios de unión de VRC01 se encuentran en el bucle D, el bucle de unión a CD4 y las regiones V5 del bucle  $\beta$ 23 de gp120. Estudios previos indicaron que los residuos de aminoácidos específicos en el bucle D y el bucle  $\beta$ 23-V5 se asocian fuertemente con la resistencia a la clase de anticuerpos VRC01. A pesar de que las mutaciones de escape se han

asociado con la disminución de la capacidad replicativa viral, se han detectado mutaciones compensatorias que restauran tal capacidad, disminuyendo en consecuencia el impacto que podrían tener los anticuerpos neutralizantes durante el curso de una infección natural (73).

### **3.2. Moléculas del sistema inmune innato**

**3.2.1. Evasión del Sistema del complemento:** el sistema del complemento hace parte de la respuesta inmune innata y adaptativa y constituye uno de los principales mecanismos de respuesta inmune mediada por los anticuerpos, formado por un conjunto de enzimas y proteínas que integran un mecanismo de respuesta primaria. Permite eliminar microorganismos invasores ya sean virus o bacterias mediante lisis celular o viral, así como también permite marcar microorganismos invasores para facilitar la fagocitosis de las células mediante un proceso denominado Opsonización. Este sistema del complemento se puede dividir en cuatro rutas o mecanismos mediante los cuales se intenta eliminar al virus. Hacen parte de éste la vía clásica, la cual se inicia mediante la adhesión de anticuerpos IgM o IgG a los antígenos presentes en la superficie de los patógenos; la vía alterna, la cual no necesita de anticuerpos para activarse e inicia con la molécula C3 y su escisión de forma espontánea y por último encontramos también la vía de la lectina que se une a la manosa (LUM), conocida también como la vía clásica independiente de anticuerpos (74).

El VIH desencadena la vía clásica mediante la unión de la proteína de la envoltura viral gp41 a C1q por medio de la vía LUM que une al virus a través de carbohidratos con alto contenido de manosa en gp120. La interacción de LUM con VIH depende de la sialilación (75).

El VIH ha desarrollado mecanismos para escapar de la neutralización mediada por el complemento gracias a que incorpora partes de proteínas reguladoras en su envoltura, lo cual le proporciona un enmascaramiento de epítomos virales. Esta es una manera para el virus de reducir la respuesta de las células T con

receptores del complemento, no solamente utilizando fragmentos de C3 en la envoltura viral para su enmascaramiento, sino también incorporando receptores del complemento CD55, CD59 y CD46 en su membrana para resistir la lisis (75, 68).

Por otra parte, así como el sistema de complemento intenta eliminar la infección por VIH, también puede que favorezca la replicación viral al presentar al virus a células dendríticas y macrófagos mediante la opsonización. Para contrarrestar esta última actividad el virus ya ha desarrollado estrategias como lo es la creación de compartimentos virales VCC o la utilización de sus proteínas accesorias para degradar o inhibir factores reguladores en las células del sistema inmune intrínseco. Estos mecanismos le permitirán entonces al virus generar un reservorio viral que va a ir comprometiendo a los linfocitos T CD4+ y CD8+ hasta un potencial desenlace grave como lo es el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (75).

**3.2.2. Supresión de los microARN circulantes de restricción viral:** los microARN participan en la inmunidad innata del huésped contra la infección por VIH-1. Dependiendo de la ubicación y la presencia, los miARN se pueden clasificar generalmente como miARN celulares o circulantes. Estudios realizados anteriormente demuestran la presencia de cinco miRNAs (miRs-28, -125b, -150, -223 y -382) que podrían suprimir la replicación del VIH-1 al unirse a 3'-UTR del ARN del VIH-1 (76). De la misma manera, se encontró que otros dos miRNA de la familia miR-29 (miRs-29a y -29b) se unían a 3'-UTR del mRNA del VIH-1, lo que resultaba en la inhibición del virus. Finalmente, existen evidencias de una regulación a la baja del miR-29a como consecuencia de la expresión de la proteína accesoria Nef, debido posiblemente, a un bloqueo de miR-29a por parte de la estructura secundaria de su región blanco en Nef (77).

Aunque se han descrito e identificado estos microARNs que inhiben al virus, aún no se ha podido describir el mecanismo por el cual el VIH puede evadir esta respuesta inmune. Se cree que el virus utiliza la maquinaria celular para evitar la

transcripción de los microARNs así como también se estudia la posibilidad de que la proteína Tat del VIH-1 podría inhibir varias proteínas clave que son esenciales para la biogénesis de microARN (78).

**3.2.3. Inhibición de la actividad de NF- $\kappa$ B:** el NF- $\kappa$ B es un segundo mensajero o factor de transcripción que facilita la actividad de RNA polimerasa II celular para la expresión de los diferentes genes implicados en la respuesta inmune y mecanismos de apoptosis. La expresión de este factor de transcripción puede ser activada por citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ ), factores de crecimiento o factores involucrados en la señalización de células T (79).

La proteína viral accesoria Vpr puede suprimir la inmunidad celular modulando la activación mediada por antígenos y la destrucción citotóxica de las células T al inhibir NF- $\kappa$ B. Otras de las funciones moleculares de Vpr incluyen la importación nuclear del complejo de pre-integración viral (PIC) e inducir la detección del ciclo celular en G2 (80).

Esta actividad antiinflamatoria se debe a la capacidad de Vpr para imitar los glucocorticoides inmunosupresores a través de su interacción con el receptor de glucocorticoides (GR), alterando selectivamente la expresión de moléculas coestimuladoras y marcadores de maduración tanto a nivel de proteína como de ARN. En cuanto a las citoquinas y quimiocinas se encontró que Vpr inhibe la producción de las citocinas IL-2, IL-4, IL-10, IL-12 y TNF- $\alpha$  (81, 82).

### **3.3. Moléculas del sistema inmune intrínseco**

**3.3.1. Evasión mediante la degradación de APOBEC3G:** las proteínas APOBEC3 (enzima de edición de ARNm de apolipoproteína B, 3G similar al polipéptido catalítico) pertenecen a una familia de ADN desaminasas monocatenarias expresadas en células T, células dendríticas y macrófagos, descritas por primera vez en el año de 2002 por Sheehy et al. Estas proteínas

inhiben de forma potente la replicación del lentivirus a través de la desaminación por citidina del genoma viral (83).

El mecanismo de inhibición consiste principalmente en suprimir la transcripción del VIH al sustituir una Guanina por Adenina en el genoma del VIH, que al momento entrar en la transducción, APOBEC3G cambia el codón TGG codificante para triptófano, por el codón TAA que establece un codón de terminación, lo cual detiene la traducción de la proteína viral (90).

Para poder evadir este mecanismo de inhibición en la replicación viral, el VIH posee la proteína accesoria Vif (Factor de inhibición viral) la cual recluta un complejo ligasa de ubiquitina E3, que promueve la poliubiquitinación de A3 y su posterior degradación a través del proteasoma resultante mediante un complejo de unión formado por Vif, Cullin 5 (Cul5), Elongins B / C (Elo B / C) y una proteína RING-box (Rbx) (84).

**3.3.2. Evasión Anti-VIH 1 mediado por la proteína *Vpu* asociada a la molécula BST2 de las Células Dendríticas Plasmáticas:** la Proteína Viral accesoria *Vpu* es una fosfoproteína transmembranal cuyos roles más identificados son el favorecer la liberación de partículas virales desde la superficie de la célula infectada y la disminución de la expresión en la superficie celular del receptor viral, la proteína CD4. Esta última actividad está asociada a la unión directa de *Vpu* al receptor para formar un complejo *Vpu*-CD4 que se une a enzimas que facilitan la entrada de la molécula CD4 en la vía de degradación proteosomal asociada al Reticulo Endoplasmático (79). BST2 / Tetherin (también conocida como CD317) es una proteína integral de membrana tipo II glicosilada que es inducida por IFN-I. Es un factor de restricción que inhibe la liberación del VIH mediante el agrupamiento de viriones en la superficie de la célula infectada (85). Ha sido establecido que *Vpu* contrarresta la actividad antiviral de BST2 mediante remoción de esta proteína de los sitios de la salida de los viriones utilizando varias estrategias: retenimiento y secuestro de BST2 al interior de la célula infectada; disminución de la concentración de BST2 a nivel de la

superficie celular y mediante mecanismos de desplazamiento. Todos estos eventos unidos resultan en la liberación eficiente de partículas de VIH-1 (85).

**3.3.3. Evasión mediante restricción de SAMHD1 en división celular:** la proteína 1 que contiene el dominio SAM y el dominio HD es una proteína que en humanos está codificada por el gen *samhd1*. SAMHD1 es una enzima celular, responsable de bloquear la replicación del VIH en células dendríticas, macrófagos, monocitos y linfocitos T CD4+ en reposo (85).

Teniendo en cuenta la evolución del virus, debido a la duplicación de genes el VIH pudo sintetizar proteínas accesorias tales como Vpr y Vpx. Sin embargo, Vpx solo está presente en VIH-2 y VIH-1 no codifica Vpx. *In vivo*, Vpx forma un complejo con una ligasa de ubiquitina E3 basada en cullin 4A, cuyos componentes incluyen DCAF 1 y DDB1. Dentro de las funciones de este complejo se encuentran regular la degradación de proteínas reparadoras del ADN celular, enzimas de replicación y factores de transcripción; dentro de estos últimos se asignó como la proteína 1 ésta que contiene el dominio SAM y el dominio HD (SAMHD1). El factor de transcripción SAMHD1 limita la extensión de la transcripción inversa después de la entrada viral (85).

Teniendo en cuenta lo anterior, podemos concluir que el papel de SAMHD1 en el ciclo de replicación del VIH es el de un contrarregulador, en otras palabras, disminuye la tasa de replicación viral, inhibiendo la transcriptasa inversa. Sin embargo el VIH-2 utiliza a la proteína Vpx para la degradación de SAMHD1 y así favorecer la replicación viral. La cuestión entonces radica en que la proteína Vpx sólo se ha descrito que está presente en el VIH-2, el SIV o en VIH-1 modificados genéticamente. En este último caso se han hecho estudios de laboratorio para inferir en cómo sería su impacto en la infección que se presenta en humanos por VIH-1. La pregunta a resolver es cómo sobrevive el VIH-1 aun cuando citoplasmáticamente se encuentran altas concentraciones de proteína SAMHD1. La respuesta a este interrogante se tiene dentro de sus orígenes, la evolución y mutación que muchas de las proteínas estructurales y no estructurales del VIH



han podido experimentar a lo largo del tiempo. Un ejemplo descrito para la anterior afirmación es el SIV de los monos verdes africanos que codifica para Vpr pero no para Vpx, y su Vpr degrada SAMHD1. Debido que a medida que evolucionaban las especies de primates, se seleccionaron mutaciones en el gen SAMHD1 que permitían escapar de Vpx del SIV, se originó una duplicación del marco de lectura abierto de Vpr en la evolución de SIV que permitió a los dos genes Vpr y Vpx de especializar sus funciones, y no depender exclusivamente de Vpx para alterar la secuencia de aminoácidos en SAMHD1 (86).

Otro mecanismo antagonista de SAMHD1 es el que determina que, específicamente, la transcriptasa inversa del VIH-1 tiene una mayor afinidad por los dNTP que la del VIH-2 o el VIS, lo que le permite sintetizar ADN en concentraciones bajas de dNTP y, además, el VIH-1 induce la degradación de SAMHD1, no a través de una proteína accesoria sino activando la ciclina L2 del huésped (87, 88).

### **3.4 Evasión de la respuesta inmune mediante transmisión célula - célula**

La diseminación del VIH-1 en un individuo infectado puede ocurrir por dos mecanismos bien identificados, ya sea como partículas virales libres o asociadas a células. La segunda forma de diseminación se da cuando entran en contacto células infectadas con células no infectadas. Dicha transmisión de célula a célula permite la evasión inmunitaria y la propagación hacia las demás células del organismo. Si bien la propagación viral efectuada por virus libres ha sido muy ponderada, la infección es más eficaz cuando el virus se transmite a través de contactos celulares directos (80). Un mecanismo importante dentro de la transmisión célula a célula involucra un proceso llamado sinapsis virológica (VS), el cual permite la entrega polarizada de partículas virales recién formadas en donde se requiere proteínas tanto celulares como virales para la síntesis e intercambio (80).

## **CAPÍTULO IV**

### **SELECCIÓN DE MUTACIONES DE ESCAPE**

#### **4.1. Mutaciones en epítopes reconocidos por linfocitos T CD8+**

La evidencia actual respalda la idea de que los linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos del virus desempeñan un papel crucial en el control de la replicación del VIH (91-95). Muchos estudios han indicado que las respuestas amplias de CTL específicas de Gag están asociadas con cargas virales plasmáticas más bajas y mejores resultados clínicos (96-99).

Las células T CD8+ actúan contra el VIH destruyendo las células infectadas antes de que generen nuevas partículas del virus. Este proceso de destrucción ejerce una fuerza selectiva, dando una ventaja a aquellas células infectadas con virus que han mutado aminoácidos críticos en sus epítopes. Al no darse un adecuado reconocimiento, estas células infectadas evaden el proceso de lisis y propagan el virus mutante (100).

La capacidad de replicación de un virus está limitada por el grado en el cual las mutaciones que puedan escapar del sistema inmunológico logran alterar en forma positiva su facultad de replicación o eficacia biológica (101). La selección de mutantes por CTL es probablemente una de las principales características de la infección por VIH. Los estudios longitudinales de pacientes individuales, comparando las respuestas de CTL dominantes con cambios en la secuencia de aminoácidos, han permitido identificar casos claros en los que un solo cambio ha anulado la presentación de las moléculas MHC-I (102).

Se ha descrito la selección y fijación de mutantes de escape en la infección aguda por VIH, cuando el recambio viral es elevado (103,104). El cambio más común fue una sustitución de arginina por lisina que anula la unión a la molécula HLA-B27 (105). Sin embargo, es posible que se requieran otras mutaciones

como el caso encontrado en pacientes B27+ sólo cuando hubo un segundo cambio en el epítipo, una sustitución de leucina por metionina, cuatro residuos corriente abajo de la secuencia de con la primera mutación (106). La necesidad de múltiples mutaciones podría explicar por qué estas mutaciones de escape generalmente ocurren al final de la infección.

La región p24 de Gag generalmente está bien conservada ya que es importante en el empaquetamiento de la cápside (107, 108) por lo que relativamente pocas mutaciones pueden ser compatibles con virus viables (123). HLA-B27 y B57, ambos asociados con una progresión lenta, seleccionan epítipos en esta región de p24. Por lo tanto, la facilidad de escape probablemente depende del sitio del epítipo en la proteína natural y esto podría explicar las diferentes tasas de progresión de la enfermedad asociadas con diferentes tipos de HLA (41, 42).

También hay evidencia circunstancial del escape del epítipo a CTL en estudios transversales en los que se realizan pocas o ninguna medición secuencial (el tipo de estudio más común). Por ejemplo, Phillips et al. (109) describieron cambios que ocurren durante la infección en curso en más de un epítipo presentado por HLA-B8. Esto dio como resultado un patrón de respuesta completamente diferente, que ofrece una explicación de la complejidad que a menudo se observa en las respuestas de células T específicas del VIH en la infección crónica, donde los CTL específicos del VIH en pacientes de tipo HLA similar pueden responder a epítipos muy diferentes. Estos hallazgos son consistentes con la evidencia de que el escape a una población de CTL es seguido por una nueva respuesta de CTL a un nuevo epítipo (110); esto puede debilitar el control inmunológico sobre el virus porque la respuesta CTL subdominante es menos efectiva, aunque esto no se haya demostrado claramente. De otra parte, Allen et al. encontraron que las mutaciones en diferentes epítipos podían ocurrir a diferentes velocidades. Argumentaron que la respuesta de CTL al epítipo de Tat variable era fuertemente selectiva y por lo tanto más protectora que una respuesta igualmente fuerte a un epítipo de Gag

p27 que variaba poco (125). Sin embargo, la respuesta específica de Tat tiene poco valor porque el epítipo se altera muy rápidamente (111).

Se ha podido designar a las mutaciones de escape como un evento normal en la infección por VIH, lo que socava el control de los CTL. Estos resultados también implican que el tipo HLA puede moldear el virus. El sistema inmunológico puede responder a muchos epítipos, pero existe una jerarquía de inmunodominancia que está expuesta por las mutaciones de escape (112).

#### **4.2. Otras vías de escape**

Nef provoca una regulación a la baja de las moléculas de MHC-I en la superficie de las células infectadas al redirigir las moléculas recién sintetizadas a fosas recubiertas de clatrina para la degradación endosómica a medida que abandonan la red trans-Golgi (113,114). El efecto depende de un motivo de secuencia en la cola citoplásmica de las moléculas de locus clásicas HLA-A y HLA-B; HLA-C y HLA-E al no poseer este motivo no estarán regulados a la baja. Por tanto, las células infectadas pueden escapar al ataque de las células NK restringido por HLA-A y HLA-B (115).

Los linfocitos NK expresan receptores inhibidores para HLA-C y HLA-E, por lo que las células infectadas por el VIH también pueden evadir el ataque de las células NK. Los CTL específicos del VIH destruyen las células infectadas por virus que no han regulado negativamente el MHC-I y, por lo tanto, seleccionan células HLA- in vitro (113). La pérdida de MHC de la superficie celular tarda unas 48 horas, lo que puede limitar la eficacia de escape, pero la proteína accesoria viral Nef interfiere con moléculas del MHC-I recién sintetizadas y cargadas con péptidos de VIH en una forma precoz.

La fuerte respuesta de los linfocitos T CD8+ (en términos de número de células que responden) al VIH en la sangre no puede tomarse como evidencia de que la regulación negativa de HLA mediada por Nef no sea importante, ya que la

respuesta in vivo podría reflejar el cebado cruzado de los CTL por las células dendríticas, que absorben las proteínas del VIH de las células infectadas sin correr el riesgo de una regulación negativa de HLA por parte de Nef (116). Sin embargo, la susceptibilidad de las células infectadas que expresan Nef a la lisis mediada por células T indica que la regulación a la baja no es completa y que la protección frente al ataque de los CTL es solo parcial (113). La regulación al alza del ligando Fas es otra consecuencia de la actividad de Nef en las células infectadas (117,118). Casi todas las células T específicas del VIH expresan Fas y, por lo tanto, podrían ser objetivos de destrucción por la vía FasL o algún otro efecto inhibidor.

## **CAPÍTULO V**

### **PERSISTENCIA DE LA REPLICACIÓN VIRAL**

La permanencia del VIH en reservorios celulares –linfocitos T CD4+ en reposo que albergan ADN proviral transcripcionalmente inactivo, pero con potencial replicativo–, lejos del alcance de la respuesta inmune y la TAR, es el principal obstáculo para la erradicación del VIH (119, 120). Estos reservorios permanecen independientemente de si la carga viral es alta o baja, y pese a la administración de TAR (5); se forman precozmente durante la infección primaria, antes de que se pueda desarrollar una inmunidad VIH-específica, con o sin integración del genoma ADN proviral (8).

En la latencia preintegración, el VIH que ingresa a la célula limita la transcripción inversa, generando unas pocas copias de ADN proviral que permanecen como episomas. En estos casos, si la célula infectada se activa al cabo de unas horas o días, el provirus se integra al genoma celular y se generan nuevos viriones; en cambio, si pasa más tiempo sin producirse una señal de activación, el ADN proviral es degradado. Por el contrario, en la latencia posintegración el ADN proviral se integra en el genoma celular y permanece latente hasta que la activación de la célula desencadena su transcripción; la mayor parte del reservorio celular del VIH se forma mediante este último mecanismo (121).

Adicionalmente, el VIH puede establecer reservorios en los tejidos linfoides secundarios. Análisis tanto biopsicos como de células individuales han constatado la presencia latente del virus en el tejido linfoide asociado al intestino (GALT) y los nódulos linfáticos (122, 123). Al igual que los reservorios celulares, estos reservorios se forman tempranamente y protegen al VIH de la respuesta inmune y el TAR: aún en pacientes que reciben TARGA, se puede detectar ARN del VIH en los linfocitos B de los nódulos linfáticos y el GALT (124, 125).

## CONCLUSIONES

Más de cuarenta años después de que se documentara el primer caso de SIDA, la infección por VIH continúa siendo un importante problema de salud pública y, pese a los esfuerzos de la comunidad científica, no se ha logrado encontrar una cura definitiva o una vacuna. Esto obedece en gran parte a la extraordinaria capacidad del VIH, nunca antes vista en otro virus, para sabotear la respuesta inmunológica; la presente revisión ha permitido constatar que el VIH ejerce mecanismos patogénicos sobre prácticamente todos los componentes del sistema inmunológico humano, y aprovecha la particular inmunología regional del sistema nervioso central y los tejidos linfoides para establecer reservorios.

Los mecanismos por los cuales el VIH evade la respuesta inmune incluyen mutaciones y otros cambios de mayor o menor complejidad a nivel proteico que permiten eludir tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa. Gran parte de estos mecanismos de evasión se deben gracias a proteínas accesorias del VIH como lo son las proteínas Vpr, Vpu, Vif y Nef y a proteínas reguladoras como Tat y de estructura como Env, las cuales en sinergia con la maquinaria celular proporcionan un enmascaramiento al suprimir factores intrínsecos nucleares como el NF- $\kappa$ B, factores que restringen la replicación como lo son APOBEC3G / F o SAMHD1, o por inactivación de alguna de las rutas del complemento, o por, finalmente, mutaciones de escape que presenta el virus debido a su alta tasa replicativa.

De esta manera, toda la comunidad científica espera que mediante la descripción de estas rutas de escape, se puedan generar técnicas novedosas para prevenir y tratar la infección por VIH y por consiguiente tratar y prevenir también el SIDA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. National Institutes of Health. The HIV Life Cycle [Internet]. HIVinfo. 2020 [citado 30 marzo 2021]. Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-life-cycle>
2. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev 2011; 7:CD003510.
3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. N Engl J Med. 2016;375(9):830-39.
4. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. PLoS One. 2013;8(12):e81355.
5. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T, Smith K, Lisziewicz J, Lori F, Flexner C, et al. Latent infection of CD4C T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. Nat Med 1999;5:512-7.
6. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, Quinn TC, Chadwick K, Margolick JB, Kovacs C, Gange SJ, Siliciano RF. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4C T cells. Nat Med 2003;9:727-8.
7. Hsu DC, O'Connell RJ. Progress in HIV vaccine development. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(5):1018-30.



8. Presti R, Pantaleo G. The Immunopathogenesis of HIV-1 Infection. En: Cohen J, Powderly WG, Opal SM. Infectious Diseases. 4.<sup>a</sup> ed. Kidlington: Elsevier Limited; 2017. pp. 837-45.
9. Organización Mundial de la Salud. VIH/sida [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2021 [citado 21 abril 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
10. Gonda MA, Wong-Staal F, Gallo RC, et al. Sequence homology and morphologic similarity of HTLV-III and visna virus, a pathogenic lentivirus. Science 1985;227:173-77.
11. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. Ann Ist Super Sanita. 2010;46(1):5-14.
12. Turner BG, Summers MF. Structural biology of HIV. J Mol Biol. 1999;285(1):1-32.
13. Campbell EM, Hope TJ. HIV-1 capsid: the multifaceted key player in HIV-1 infection. Nat Rev Microbiol. 2015;13(8):471-83.
14. Usuga X, Ruiz Y, Montoya CJ, Rugeles MT. Papel de las proteínas reguladoras y accesorias del VIH-1 en la patogénesis de esa infección. Acta Biol Colomb. 2009;14(3):3-18.
16. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Transmisión del VIH [Internet]. 2020 [citado 2 abril 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/transmission.html>

17. Departamento de Seguros de Texas. Hoja Informativa sobre la Transmisión del VIH [Internet]. 2014 [citado 2 abril 2021]. Disponible en: <https://www.tdi.texas.gov/pubs/videoresourcessp/spfshiv.pdf>
18. Ministerio de Salud y Protección Social. Protocolo para la atención por exposición de riesgo biológico laboral o no laboral, ante las infecciones de transmisión sexual, el virus de inmunodeficiencia humana, el virus de la Hepatitis B y C. 2017 [citado abril 2 2021] Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/protocolo-riesgo-biologico-its-vih-hepatits.pdf>
19. Moir S, Chun TW, Fauci AS. Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:223-48.
20. Sever JL. HIV: biology and immunology. *Clin Obstet Gynecol.* 1989;32(3):423-8.
21. Berg RK, Melchjorsen J, Rintahaka J, et al. Genomic HIV RNA induces innate immune responses through RIG-I-dependent sensing of secondary-structured RNA. *PLoS One.* 2012;7(1):1-10.
22. Guha D, Ayyavoo V. Innate immune evasion strategies by human immunodeficiency virus type 1. *ISRN AIDS.* 2013;2013:954806.
23. Altfeld M, Gale M. Innate immunity against HIV-1 infection. *Nat Immunol.* 2015;16(6):554-562.
24. Hajishengallis G, Lambris JD. Crosstalk pathways between Toll-like receptors and the complement system. *Trends Immunol.* 2010;31(4):154-163.
25. Ellegård R, Crisci E, Burgener A, et al. Complement opsonization of HIV-1 results in decreased antiviral and inflammatory responses in immature dendritic cells via CR3. *J Immunol.* 2014;193(9):4590-4601.

26. Hertoghs N, Geijtenbeek TBH, Ribeiro CMS. Interplay between HIV-1 innate sensing and restriction in mucosal dendritic cells: balancing defense and viral transmission. *Curr Opin Virol.* 2017;22:112-119.
27. Ribeiro CM, Sarrami-Forooshani R, Setiawan LC, et al. Receptor usage dictates HIV-1 restriction by human TRIM5 $\alpha$  in dendritic cell subsets. *Nature.* 2016;540(7633):448-452.
28. Fernandez S, Tanaskovic S, Helbig K, Rajasuriar R, Kramski M, Murray JM, Beard M, Purcell D, Lewin SR, Price P, French MA. CD4+ T-cell deficiency in HIV patients responding to antiretroviral therapy is associated with increased expression of interferon-stimulated genes in CD4+ T cells. *J Infect Dis.* 2011;204(12):1927-35.
29. Sandler NG, Wand H, Roque A, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis.* 2011;203(6):780-790.
30. Paiardini M, Müller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation. *Immunol Rev.* 2013;254(1):78-101.
31. Huang J, Yang Y, Al-Mozaini M, et al. Dendritic cell dysfunction during primary HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2011;204(10):1557-1562.
32. Hoffmann M, Pantazis N, Martin GE, et al. Exhaustion of Activated CD8 T Cells Predicts Disease Progression in Primary HIV-1 Infection. *PLoS Pathog.* 2016;12(7):1-19.
33. Tjomsland V, Ellegård R, Burgener A, et al. Complement opsonization of HIV-1 results in a different intracellular processing pattern and enhanced MHC class I presentation by dendritic cells. *Eur J Immunol.* 2013;43(6):1470-1483.
34. Vaidya SA, Korner C, Sirignano MN, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  is associated with viral control and early disease progression in patients with HIV type 1 infection. *J Infect Dis.* 2014;210(7):1042-1046.

35. Doitsh G, Galloway NLK, Geng X, et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. *Nature*. 2014;505(7484):509-514.
36. Marshall NB, Swain SL. Cytotoxic CD4 T cells in antiviral immunity. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:954602.
37. Cobos Jiménez V, Booiman T, de Taeye SW, et al. Differential expression of HIV-1 interfering factors in monocyte-derived macrophages stimulated with polarizing cytokines or interferons. *Sci Rep*. 2012;2:763.
38. Mascola JR, Haynes BF. HIV-1 neutralizing antibodies: understanding nature's pathways. *Immunol Rev*. 2013;254(1):225-244.
39. Burton DR, Mascola JR. Antibody responses to envelope glycoproteins in HIV-1 infection. *Nat Immunol*. 2015 Jun;16(6):571-6.
40. van den Dries L, Claassen MAA, Groothuisink ZMA, van Gorp E, Boonstra A. Immune activation in prolonged cART-suppressed HIV patients is comparable to that of healthy controls. *Virology*. 2017 Sep 1;509:133-9.
41. Imami N, Westrop SJ, Grageda N, Herasimtschuk AA. Long-term non-progression and broad HIV-1-specific proliferative t-cell responses. *Front Immunol*. 2013;4(MAR):1-16.
42. de Arellano ER, Díez-Fuertes F, Aguilar F, et al. Novel association of five HLA alleles with HIV-1 progression in Spanish long-term non progressor patients. *PLoS One*. 2019;14(8):1-17.
43. McLaren PJ, Fellay J. Human genetic variation in HIV disease: beyond genome-wide association studies. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015 Mar;10(2):110-5.
44. Solloch U V, Lang K, Lange V, Böhme I, Schmidt AH. Human Immunology Frequencies of gene variant CCR5-Δ32 in 87 countries based on next- generation sequencing of 1.3 million individuals sampled from 3 national DKMS donor centers. *Hum Immunol*. 2017;78(11-12):710-7.

45. Barmania F, Pepper MS. Applied & Translational Genomics C-C chemokine receptor type five (CCR5): An emerging target for the control of HIV infection. *ATG*. 2013;2:3-16.
46. Ripa M, Chiappetta S, Tambussi G. Immunosenescence and hurdles in the clinical management of older HIV-patients. *Virulence*. 2017 Jul 4;8(5):508-28.
47. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature*. 1984;312(5996):767-8.
48. Hildreth JE, Orentas RJ. Involvement of a leukocyte adhesion receptor (LFA-1) in HIV-induced syncytium formation. *Science*. 1989;244(4908):1075-78.
49. Lifson JD, Feinberg MB, Reyes GR, et al. Induction of CD4-dependent cell fusion by the HTLV-III/LAV envelope glycoprotein. *Nature*. 1986;323(6090):725-8.
50. Sodroski J, Goh WC, Rosen C, Campbell K, Haseltine WA. Role of the HTLV-III/LAV envelope in syncytium formation and cytopathicity. *Nature*. 1986;322(6078):470-4.
51. Sylwester A, Wessels D, Anderson SA, et al. HIV-induced syncytia of a T cell line form single giant pseudopods and are motile. *J Cell Sci*. 1993;106(3):941-53.
52. Schols D, Pauwels R, Baba M, Desmyter J, De Clercq E. Syncytium formation and destruction of bystander CD4<sup>+</sup> cells cocultured with T cells persistently infected with human immunodeficiency virus as demonstrated by flow cytometry. *J Gen Virol*. 1989;70(9):2397-408.
53. Dabrowska A, Kim N, Aldovini A. Tat-induced FOXO3a is a key mediator of apoptosis in HIV-1-infected human CD4<sup>+</sup> T lymphocytes. *J Immunol*. 2008;181(12):8460-77.

54. Muthumani K, Zhang D, Hwang DS, et al. Adenovirus encoding HIV-1 Vpr activates caspase 9 and induces apoptotic cell death in both p53 positive and negative human tumor cell lines. *Oncogene*. 2002;21(30):4613-25.
55. Muthumani K, Hwang DS, Desai BM, et al. HIV-1 Vpr induces apoptosis through caspase 9 in T cells and peripheral blood mononuclear cells. *J Biol Chem*. 2002;277(40):37820-31.
56. Ahr B, Robert-Hebmann V, Devaux C, Biard-Piechaczyk M. Apoptosis of uninfected cells induced by HIV envelope glycoproteins. *Retrovirology*. 2004;1:12.
57. Doitsh G, Galloway NL, Geng X, et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection [published correction appears in *Nature*. 2017 Apr 6;544(7648):124]. *Nature*. 2014;505(7484):509-514.
58. Kolte L. Thymic function in HIV-infection. *Dan Med J*. 2013;60(4):B4622.
59. Michel, N., Ganter, K., Venzke, S., Bitzegeio, J., Fackler, O., Keppler, O. The Nef protein of human immunodeficiency virus is a broad-spectrum modulator of chemokine receptor cell surface levels that acts independently of classical motifs for receptor endocytosis and G $\alpha$  signaling. *Mol Biol Cell*. 2006;17(8):3578-3590.
60. Lindwasser, OW., Chaudhuri, R., Bonifacino, JS. Mechanisms of CD4 downregulation by the Nef and Vpu proteins of primate immunodeficiency viruses. *Curr Mol Med*. 2007;7(2):171-184.
61. Wonderlich ER, Leonard JA, Collins KL. HIV immune evasion disruption of antigen presentation by the HIV Nef protein. *Adv Virus Res*. 2011;80:103-27.

62. Kamp, W., Berk, MB., Visser, CJ., Nottet, HS. Mechanisms of HIV-1 to escape from the host immune surveillance. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(8):740-746.
63. Dufloo J, Bruel T, Schwartz O. HIV-1 cell-to-cell transmission and broadly neutralizing antibodies. *Retrovirology.* 2018;15(1):51.
64. Haynes BF, Burton DR, Mascola JR. Multiple roles for HIV broadly neutralizing antibodies. *Sci Transl Med.* 2019 Oct 30;11(516):eaaz2686.
65. Boyd DF, Peterson D, Haggarty BS, Jordan AP, Hogan MJ, Goo L, Hoxie JA, Overbaugh J. Mutations in HIV-1 envelope that enhance entry with the macaque CD4 receptor alter antibody recognition by disrupting quaternary interactions within the trimer. *Journal of Virology.* 2015;89(2), 894-907.
66. Liu Y, Cao W, Sun M, Li T. Broadly neutralizing antibodies for HIV-1: efficacies, challenges and opportunities. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Jan 27;9(1):194-206.
67. Burton DR, Hangartner L. Broadly Neutralizing Antibodies to HIV and Their Role in Vaccine Design. *Annu Rev Immunol.* 2016 May 20;34:635-59.
68. Lu L, Yu F, DU LY, Xu W, Jiang SB. Tactics used by HIV-1 to evade host innate, adaptive, and intrinsic immunities. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(12):2374-9.
69. Moyo T, Ferreira RC, Davids R, Sonday Z, Moore PL, Travers SA, Wood NT, Dorfman JR. Chinks in the armor of the HIV-1 Envelope glycan shield: Implications for immune escape from anti-glycan broadly neutralizing antibodies. *Virology.* 2017;501:12-24.
70. Izquierdo-Useros N, Lorizate M, Puertas MC, Rodriguez-Plata MT, Zangger N, Erikson E, et al. Siglec-1 Is a Novel Dendritic Cell Receptor That Mediates

HIV-1 Trans-Infection Through Recognition of Viral Membrane Gangliosides. *PLoS Biol.* 2012;10(12):1001448.

71. Akiyama H, Ramirez NG, Gudheti MV, Gummuluru S. CD169-mediated trafficking of HIV to plasma membrane invaginations in dendritic cells attenuates efficacy of anti-gp120 broadly neutralizing antibodies. *PLoS Pathog.* 2015;11(3):e1004751.

72. Duncan CJ, Williams JP, Schiffner T, Gärtner K, Ochsenbauer C, Kappes J, Russell RA, Frater J, Sattentau QJ. High-multiplicity HIV-1 infection and neutralizing antibody evasion mediated by the macrophage-T cell virological synapse. *J Virol.* 2014;88(4):2025-34.

73. Lynch RM, Wong P, Tran L, O'Dell S, Nason MC, Li Y, Wu X, Mascola JR. HIV-1 fitness cost associated with escape from the VRC01 class of CD4 binding site neutralizing antibodies. *J Virol.* 2015;89(8):4201-13.

74. Frank MM, Hester C, Jiang H. Complement and the control of HIV infection: an evolving story. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014 May;9(3):278-90.

75. Huber, G., Bánki, Z., Lengauer, S., & Stoiber, H. Emerging role for complement in HIV infection. *Curr Opin HIV and AIDS.* 2011;6(5):419-426.

76. Piedade D, Azevedo-Pereira JM. MicroRNAs, HIV and HCV: a complex relation towards pathology. *Rev Med Virol.* 2016;26(3):197-215.

77. Sun G, Li H, Wu X, et al. : Interplay between HIV-1 infection and host microRNAs. *Nucleic Acids Res.* 2012;40:2181-96.

78. Zhou, Y., Sun, L., Wang, X., Liang, H., Ye, L., Zhou, L., Liang, B. Y., Li, J. L., Liu, M. Q., Peng, J. S., Zhou, D. J., Gui, X. E., & Ho, W. Z. Short Communication:



HIV-1 Infection Suppresses Circulating Viral Restriction microRNAs. *AIDS research and human retroviruses*. 2016;32(4), 386-389.

79. Lukhele S, Cohen EA. Conserved residues within the HIV-1 Vpu transmembrane-proximal hinge region modulate BST2 binding and antagonism. *Retrovirology*. 2017;14:18.

80. Majumder, B., Janket, M. L., Schafer, E. A., Schaubert, K., Huang, X. L., Kan-Mitchell, J., Rinaldo, C. R., Jr, & Ayyavoo, V. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr impairs dendritic cell maturation and T-cell activation: implications for viral immune escape. *J Virol*. 2005;79(13):7990-8003.

81. Kogan, M., Deshmane, S., Sawaya, B. E., Gracely, E. J., Khalili, K., & Rappaport, J. Inhibition of NF- $\kappa$ B activity by HIV-1 Vpr is dependent on Vpr binding protein. *Journal of cellular physiology*. 2013;228(4):781-790.

82. Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NF $\kappa$ B system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016;8(3):227-41.

83. Borzooee, F., Joris, K. D., Grant, M. D., & Larijani, M. (2019). APOBEC3G Regulation of the Evolutionary Race Between Adaptive Immunity and Viral Immune Escape Is Deeply Imprinted in the HIV Genome. *Frontiers in immunology*. 2019;9:3032.

84. Evans, S. L., Schön, A., Gao, Q., Han, X., Zhou, X., Freire, E., & Yu, X. F. . HIV-1 Vif N-terminal motif is required for recruitment of Cul5 to suppress APOBEC3. *Retrovirology*. 2014;11:4.

85. Bego MG, Côté É, Aschman N, Mercier J, Weissenhorn W, Cohen ÉA. Vpu Exploits the Cross-Talk between BST2 and the ILT7 Receptor to Suppress Anti-HIV-1 Responses by Plasmacytoid Dendritic Cells. *PLoS Pathog*. 2015;11(7):e1005024.

86. Lim ES, Fregoso OI, McCoy CO, Matsen FA, Malik HS, Emerman M. The ability of primate lentiviruses to degrade the monocyte restriction factor SAMHD1 preceded the birth of the viral accessory protein Vpx. *Cell Host Microbe*. 2012;11(2):194-204.
87. Lenzi GM, Domaoal RA, Kim DH, Schinazi RF, Kim B. Kinetic variations between reverse transcriptases of viral protein X coding and noncoding lentiviruses. *Retrovirology*. 2014;11:111.
88. Kyei GB, Cheng X, Ramani R, Ratner L. Cyclin L2 is a critical HIV dependency factor in macrophages that controls SAMHD1 abundance. *Cell Host Microbe*. 2015;17(1):98-106.
89. Deshpande S, Patil S, Kumar R, Shrivastava T, Srikrishnan AK, Murugavel KG, Koff WC, Chakrabarti BK, Bhattacharya J. Association of mutations in V3/C3 domain with enhanced sensitivity of HIV-1 clade C primary envelopes to autologous broadly neutralizing plasma antibodies. *Retrovirology*. 2016;13(1):41.
90. Simon V, Bloch N, Landau NR. Intrinsic host restrictions to HIV-1 and mechanisms of viral escape. *Nature Immunology* 2015;16(6):546-53.
91. Pannus P, Vanham G. Viral Inhibitory Activity of CD8+ T Cells in HIV Infection. *AIDS Rev*. 2019;21(3):115-125.
92. Morley D, Lambert JS, Hogan LE, et al. Rapid development of HIV elite control in a patient with acute infection. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):815.
93. Cao Y, Cartwright EK, Silvestri G, Perelson AS. CD8+ lymphocyte control of SIV infection during antiretroviral therapy. *PLoS Pathog*. 2018;14(10):e1007350.
94. Rosás-Umbert M, Llano A, Bellido R, et al. Mechanisms of Abrupt Loss of Virus Control in a Cohort of Previous HIV Controllers. *J Virol*. 2019;93(4):e01436-18.

95. Pereyra F, Heckerman D, Carlson JM, et al. HIV Control Is Mediated in Part by CD8<sup>+</sup> T-Cell Targeting of Specific Epitopes. *J Virol*. 2014;88(22):12937-948.
96. Murakoshi H, Zou C, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, et al. CD8<sup>+</sup> T cells specific for conserved, cross-reactive Gag epitopes with strong ability to suppress HIV-1 replication. *Retrovirology*. 2018;15(1):46.
97. Berger CT, Frahm N, Price DA, Mothe B, Ghebremichael M, Hartman KL, et al. High-functional-avidity cytotoxic T lymphocyte responses to HLA-B-restricted Gag-derived epitopes associated with relative HIV control. *J Virol*. 2011; 85(18):9334-45.
98. Chakraborty S, Rahman T, Chakravorty R, Kuchta A, Rabby A, Sahiuzzaman M. HLA supertypes contribute in HIV type 1 cytotoxic T lymphocyte epitope clustering in Nef and Gag proteins. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(2):270-8.
99. Garcia-Bates TM, Palma ML, Anderko RR, Hsu DC, Ananworanich J, Korber BT, et al. Dendritic cells focus CTL responses toward highly conserved and topologically important HIV-1 epitopes. *EBioMedicine*. 2021;63:103175.
100. Eller MA, Goonetilleke N, Tassaneetrithep B, Eller A, Costanzo MC, Johnson S, et al. Expansion of Inefficient HIV-Specific CD8 T Cells during Acute Infection. *J Virol* 2016;90(8):4005-4016.
101. Zhang Y, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, et al. Role of Escape Mutant-Specific T Cells in Suppression of HIV-1 Replication and Coevolution with HIV-1. *J Virol*. 2020;94(19):e01151-20.
102. Rugeles-Lopez, MT, Velilla Hernández PA, Acevedo-Saenz LY. Antígenos leucocitarios humanos y su asociación con resistencia/susceptibilidad a la infección por el VIH-1. *Iatreia* 2012;25(1):54-64.
103. Carlson JM, Du VY, Pfeifer N, Bansal A, Tan VY, Power K, et al. Impact of pre-adapted HIV transmission. *Nat Med*. 2016;22(6):606-13.

104. Roberts HE, Hurst J, Robinson N, Brown H, Flanagan P, Vass L, et al. Structured observations reveal slow HIV-1 CTL escape. *PLoS Genet.* 2015;11(2):e1004914.
105. Goulder PJ, Phillips RE, Colbert RA, McAdam S, Ogg G, Nowak MA, et al. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. *Nat Med.* 1997;3(2):212-7.
106. Kelleher AD, Long C, Holmes EC, Allen RL, Wilson J, Conlon C, et al. Clustered mutations in HIV-1 gag are consistently required for escape from HLA-B27-restricted cytotoxic T lymphocyte responses. *J Exp Med.* 2001;193(3):375-86.
107. Lu M, Russell RW, Bryer AJ, Quinn CM, Hou G, Zhang H, et al. Atomic-resolution structure of HIV-1 capsid tubes by magic-angle spinning NMR. *Nat Struct Mol Biol.* 2020;27(9):863-869.
108. Tsai MC, Singh S, Adland E, Goulder P. Impact of HLA-B\*52:01-Driven Escape Mutations on Viral Replicative Capacity. *J Virol.* 2020;94(13):e02025-19.
109. Phillips RE, Rowland-Jones S, Nixon DF, Gotch FM, Edwards JP, Ogunlesi AO, et al. Human immunodeficiency virus genetic variation that can escape cytotoxic T cell recognition. *Nature.* 1991;354(6353):453-9.
110. Allen TM, O'Connor DH, Jing P, Dzuris JL, Mothé BR, Vogel TU, et al. Tat-specific cytotoxic T lymphocytes select for SIV escape variants during resolution of primary viraemia. *Nature.* 2000;407(6802):386-90.
111. Song H, Pavlicek JW, Cai F, Bhattacharya T, Li H, Iyer SS, et al. Impact of immune escape mutations on HIV-1 fitness in the context of the cognate transmitted/founder genome. *Retrovirology.* 2012;9:89.
112. Roeder J, Kalteis AL, Vollbrecht T, et al. Adaptation of CD8 T cell responses to changing HIV-1 sequences in a cohort of HIV-1 infected individuals not selected for a certain HLA allele. *PLoS One.* 2013;8(12):e80045.

113. Tavares LA, de Carvalho JV, Costa CS, et al. Two Functional Variants of AP-1 Complexes Composed of either  $\gamma 2$  or  $\gamma 1$  Subunits Are Independently Required for Major Histocompatibility Complex Class I Downregulation by HIV-1 Nef. *J Virol*. 2020;94(7):e02039-19.
114. Ali A, Furler RL, Pedroza-Martins L, et al. A Novel HIV-1 Nef Mutation in a Primary Pediatric Isolate Impairs MHC-Class I Downregulation and Cytopathicity. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2020;36(2):122-130.
115. Cohen GB, Gandhi RT, Davis DM, Mandelboim O, Chen BK, Strominger JL, Baltimore D. The selective downregulation of class I major histocompatibility complex proteins by HIV-1 protects HIV-infected cells from NK cells. *Immunity*. 1999 Jun;10(6):661-71.
116. Alfaro C, Suarez N, Oñate C, et al. Dendritic cells take up and present antigens from viable and apoptotic polymorphonuclear leukocytes. *PLoS One*. 2011;6(12):e29300.
117. Basmaciogullari S, Pizzato M. The activity of Nef on HIV-1 infectivity. *Front Microbiol*. 2014;5:232.
118. Sevilya Z, Chorin E, Gal-Garber O, Zelinger E, Turner D, Avidor B, Berke G, Hassin D. Killing of Latently HIV-Infected CD4 T Cells by Autologous CD8 T Cells Is Modulated by Nef. *Front Immunol*. 2018;9:2068.
119. Eisele E, Siliciano RF. Redefining the viral reservoirs that prevent HIV-1 eradication. *Immunity*. 2012;37(3):377-388.
120. Ho YC, Shan L, Hosmane NN, et al. Replication-competent noninduced proviruses in the latent reservoir increase barrier to HIV-1 cure. *Cell*. 2013;155(3):540-551.
121. Castro-Gonzalez S, Colomer-Lluch M, Serra-Moreno R. Barriers for HIV Cure: The Latent Reservoir. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018;34(9):739-759.

122. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, et al. Lack of mucosal immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection. *PLoS Med.* 2006;3(12):e484.
123. Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, et al. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature.* 1993;362(6418):359-362.
124. Dimopoulos Y, Moysi E, Petrovas C. The Lymph Node in HIV Pathogenesis. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2017;14(4):133-140.
125. Chun TW, Nickle DC, Justement JS, et al. Persistence of HIV in gut-associated lymphoid tissue despite long-term antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2008;197(5):714-720.